





**Embriología Humana (FCBP)**

**MATERIAL DE LECTURA Nº 02**

# DE LA OVULACION A LA IMPLANTACION: Primera semana del desarrollo

Las mujeres tienen ciclos mensuales reproductores (ciclos sexuales u ováricos) en los que participan el hipotálamo del cerebro, adenohipofisis, ovarios, útero, trompas uterinas, vagina y glándulas mamarias y que comienzan en la pubertad y normalmente continúan durante los años reproductores, Estos ciclos mensuales preparan al sistema reproductor para el embarazo

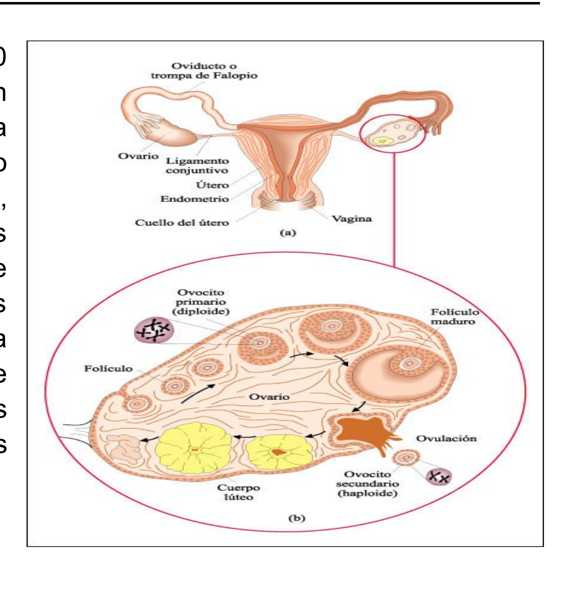
Las células neuro secretoras del hipotálamo segregan una hormona liberadora de gonadotrofina que es transportada por el sistema portahipofisiario hasta el lóbulo anterior de la hipófisis. La GnRH estimula la liberación de dos hormonas producidas por esta glándula que actúan sobre los ovarios

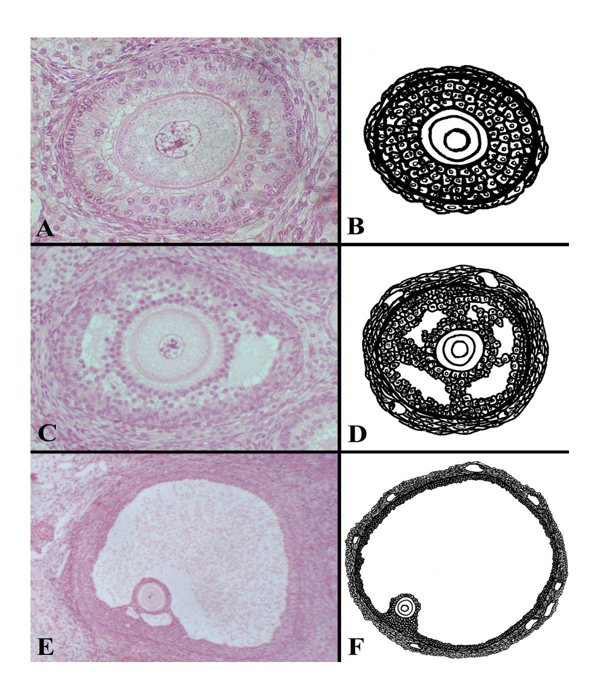



## CICLO OVARICO

En la pubertad, comienzan los ciclos menstruales regulares de la mujer. Estos ciclos sexuales son controlados por el hipotálamo. La hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH), producida por el hipotálamo, actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipofisis), las cuales, a su vez, secretan las gonadotrofinas, estas hormonas, la hormona Folículo Estimulante (FSH) y la hormona Luteinizante (LH), estimulan y regulan los cambios cíclicos en el ovario.

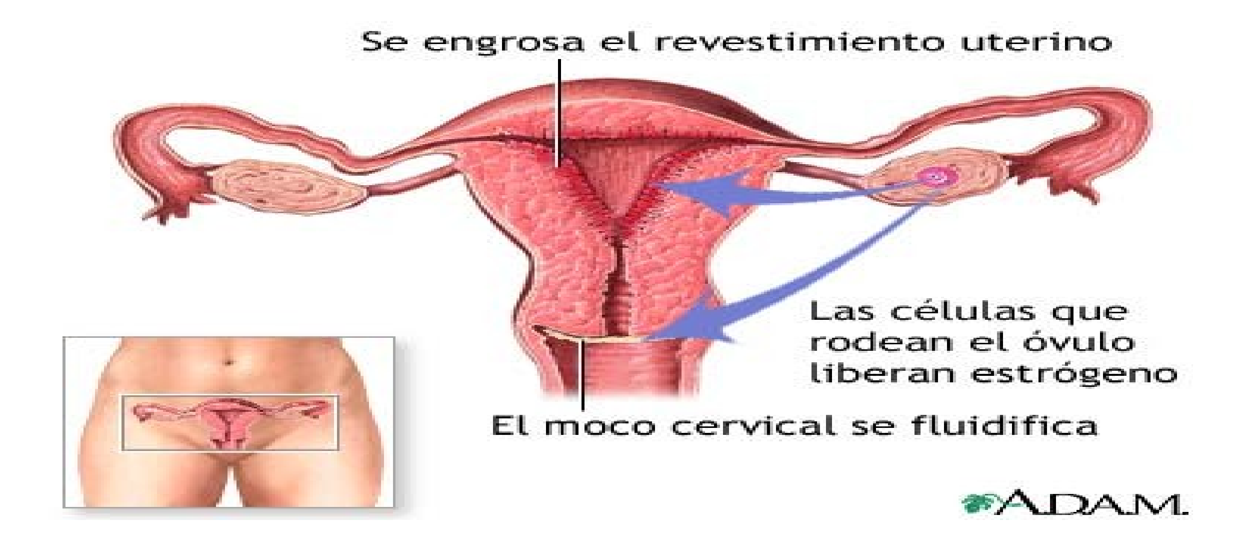
Al comenzar cada ciclo ovárico, 15 a 20 folículos en estado primario (preantrales) son estimulados a crecer bajo la influencia de la FSH. (la hormona no es necesario para promover el desarrollo de los folículos primordiales en folículos primarios, pero su ausencia, pero su ausencia determina que los folículos primarios mueran y se vuelvan atrèsicos) de esta forma, la FSH rescata a 15 o a 20 de estas células de un grupo de folículos primarios en continua formación. En condiciones normales, solo uno de estos folículos alcanzan su madurez total y es expulsado únicamente un ovocito; los demás degeneran y se convierten el folículos atrèsicos.



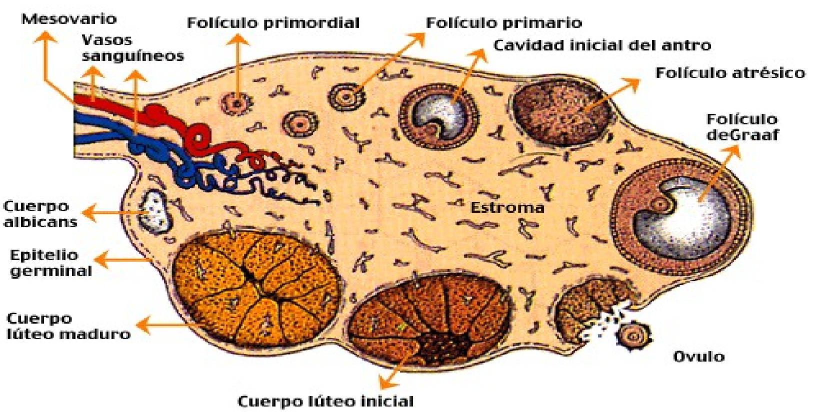




En el siguiente ciclo comienza a crecer otro grupo de folículos y también en este caso uno solo llega a la madurez. En consecuencia, la mayor parte de los folículos degeneran sin llegar a la madurez completa. Cuando un folículo se torna atrèsico, el ovocito y las células foliculares degeneran y son sustituidas por tejido conectivo, lo cual da lugar al cuerpo atrèsico. La FSH también estimula la madurez de las células foliculares (granulosas) que rodean al ovocito. A su vez, la proliferación de estas células esta mediada por el factor 9 de crecimiento y diferenciación (GDF9), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformador $\beta$ (TGF$\beta$).

Las células granulosas y tecales, que actúan en conjunto, elaboran **estrógenos** que: ***a) hace que el endometrio uterino entre en la fase proliferativa o folicular***; ***b) genera fluidez del moco cervical para permitir el paso de los espermatozoides***, y ***c) estimula a la hipófisis para que secrete hormona luteinizante***; en la mitad del ciclo hay un pico de **LH** que: ***a) eleva las concentraciones del factor promotor de la madurez que lleva al ovocito a completar la meiosis I y a iniciar la meiosis II***; ***b) estimula la producción de progesterona por las células de la estoma folicular (luteinizaciòn)***, y ***c) provoca la ruptura folicular y la ovulación***




**Ovulación** Aproximadamente hacia la mitad del ciclo (alrededor de 14 días en un ciclo menstrual de 28), en los días inmediatamente anteriores a la ovulación, por influencia de las hormonas FSH y LH, el folículo secundario crece rápidamente hasta un diámetro de 25 mm. Coincidiendo con el desarrollo final del folículo secundario hay un abrupto incremento en la LH que lleva al ovocito primario a completar la meiosis I y a ingresar en el estadìo pre ovulatorio. Además da comienzo a la meiosis II, pero el ovocito es detenido en metafase tres horas antes del comienzo de la ovulación. Entre tanto, la superficie del ovario comienza a presentar un abultamiento local, en cuyo vértice aparece una mancha avascular, el llamado estigma. La elevada concentración de LH aumenta la actividad de colagenasa y se produce la digestión de las fibras de colágeno que rodean al folículo. Los niveles de prostaglandinas también se elevan en respuesta al pico de LH y causan contracciones musculares locales (tejido fibroso de la teca externa) en la pared del ovario, ademas de la presiòn intra folicular que se desarrolla. Estas concentraciones expulsan al ovocito que, junto con las células de la granulosa que lo rodean desde la región del cumulo oòforo, se desprenden (ovulación) y flotan fuera del ovario. Algunas de las células del cumulo oòforo vuelven a organizarse alrededor de la zona pelúcida y forman la corona radiada

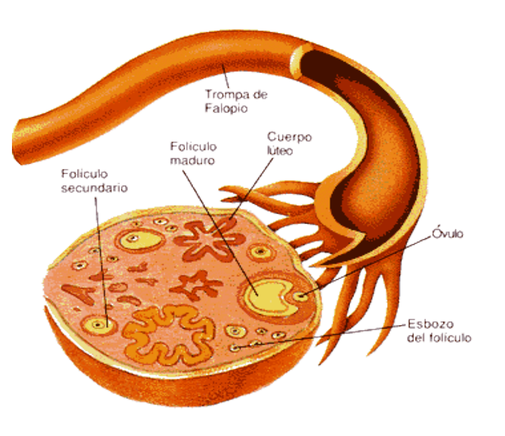


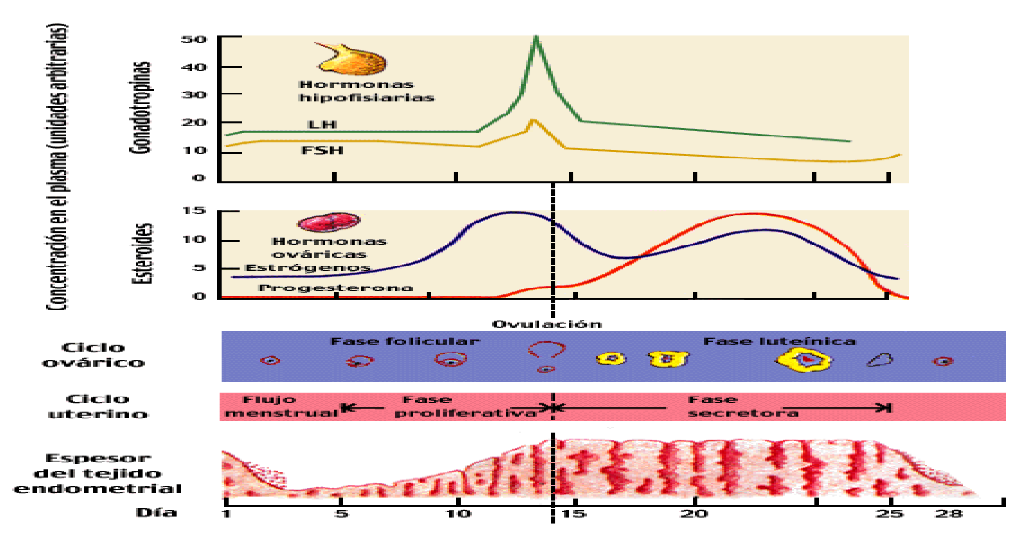



***Ovulación (orientación clínica):*** Algunas mujeres durante la ovulación tienen un ligero dolor, denominado dolor periovulatorio o inter menstrual porque normalmente se presenta en la mitad del ciclo menstrual (se debe a la accion irritante del liquido folicular sobre el peritoneo). La ovulación también suele acompañarse por una elevación de la temperatura basal, que puede ser controlada para determinar en que momento es liberado el ovocito (método de la temperatura basal). En algunas mujeres la ovulación no se produce (anovulaciòn)a causa de una concentración baja de gonadotrofinas (implica un tipo de infertilidad).

En estos casos se puede emplear algún agente que estimule la liberación de gonadotrofinas y, en consecuencia, la ovulación. Si bien estos fármacos son eficaces, a menudo producen ovulaciones múltiples, con lo cual el riesgo de embarazos múltiples es 10 veces mayor en estas mujeres que en la población general

***Cuerpo Lúteo*** Después de la ovulación, las células de la granulosa que quedan en la pared del folículo roto, junto con las células de la teca interna son vascularizadas por los vasos que las rodean. Por influencia de la hormona luteinizante, estas células adquieren pigmento amarillo y se convierte en células luteìnicas, las cuales forman el cuerpo lúteo o cuerpo amarillo y secretan la hormona progesterona. La progesterona y las hormonas estrogenicas en conjunto determinan que la mucosa uterina alcance la fase progestacional, luteìnica o estado secretor como preparación para la implantación del embrión




Fase proliferativa Fase secretora Fase menstrual

***Transporte del ovocito*** Poco antes de la ovulación, las fimbrias de las trompas uterinas comienzan a cubrir la superficie del ovario, y el propio oviducto inicia contracciones rítmicas. Se considera que el ovocito rodeado por algunas células de la granulosa, es llevado hacia la trompa por los movimientos de vaivén de las fimbrias y de los cilios del revestimiento epitelial. Una vez que llegan a la trompa, las cèlulas del cumulo oòforo apartan sus prolongaciones citoplasmáticas de la zona pelúcida y pierden contacto con el ovocito.

Una vez que el ovocito se encuentra en la trompa uterina es propulsado por los cilios y la velocidad del transporte se halla regulado por el estado endocrino durante la ovulación y después de esta. En la mujer, el ovocito fecundado llega a la luz del útero en tres o cuatro días aproximadamente.

***Cuerpo albicans*** Si la fecundación no se produce, el cuerpo lúteo alcanza su desarrollo máximo alrededor de los 9 dias después de la ovulación. Se reconoce con facilidad como una protuberancia amarillenta en la superficie del ovario. Posteriormente el cuerpo lúteo disminuye de volumen por degeneración de células lueìnicas y forman una masa de tejido cicatrizal fibroso, que recibe el nombre de cuerpo albicans (cuerpo blanco). Al mismo tiempo disminuye la producción de progesterona, lo cual desencadena la hemorragia menstrual. En caso de producirse la fecundación del ovocito, la gonadotrofina corionica humana (hCG), hormona secretada por el sincitiotrofoblasto del embrión en desarrollo, impide la degeneración del cuerpo lúteo. Este sigue creciendo y forma el cuerpo lúteo del embarazo (cuerpo lúteo gravídico). Al final del tercer mes esta estructura puede alcanzar entre la tercera parte y la mitad del volumen total de ovario. Las células luteìnicas amarillentas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes y después experimentan una regresión lenta a medida que la secreción de progesterona a cargo del componente trofoblasto de la placenta se adecua a las necesidades de mantenimiento del embarazo. La extirpación de cuerpo lúteo del embarazo antes del cuarto mes suele llevar al aborto.

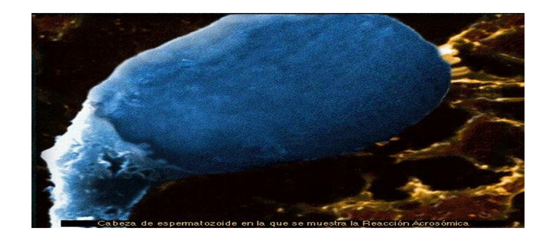
## FECUNDACION

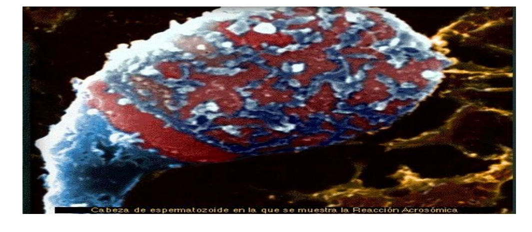
Es un fenómeno, virtud del cual se fusionan los gametos femeninos y masculinos, tiene lugar en la región de la ***ampolla de la trompa uterina***. Es esta la parte más ancha de la trompa y se halla próxima al ovario. Los espermatozoides pueden mantenerse viables en el tracto reproductor femenino durante varios días.

Solo el 1 % de los espermatozoides depositados en la vagina entran en el cuello uterino, donde pueden sobrevivir por varias horas. El movimiento de los espermatozoides desde el cuello uterino hacia las trompas depende fundamentalmente de su propia propulsión, aunque podría ser ayudado por el desplazamiento de los fluidos generados por los cilios uterinos. El traslado desde el cuello uterino hasta las trompas requiere un mínimo de 2 a 7 horas, y después de alcanzar el istmo, disminuye la movilidad del espermatozoide y finaliza su migración. En el momento de la ovulación, los espermatozoides se vuelven nuevamente móviles, tal vez a causa de los quimioatrayentes producidos por las células del cumulo oòforo que rodean al ovocito, y se desplazan hacia la ampolla donde suele producirse la fecundación. Inmediatamente después de su llegada al tracto

genital femenino, los espermatozoides no están en condiciones de fecundar al ovocito y deben experimentar: ***a) la capacitación,*** y ***b) la reacción acrosomica***

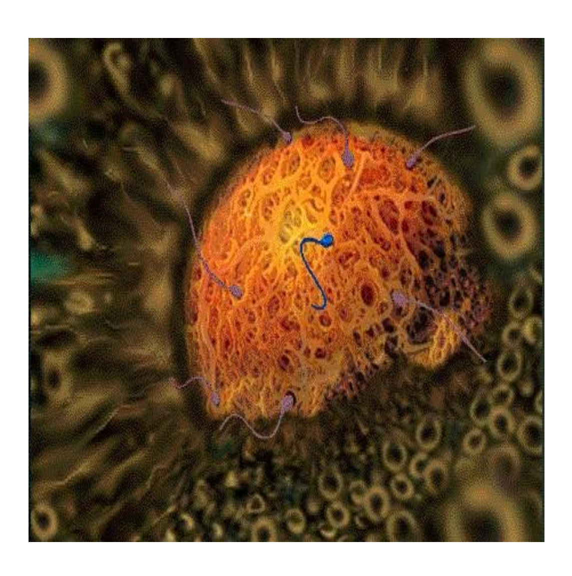
***a. Capacitación:*** Es el periodo de acondicionamiento del aparato genital femenino, que en la mujer dura aproximadamente 7 horas. Muchos de estos procesos, que ocurren en la trompa uterina, corresponden a interacciones epiteliales entre el espermatozoide y la mucosa superficial de la trompa uterina, Durante este periodo, una capa de glucoproteinas y las proteínas del plasma seminal son eliminadas de la membrana plasmática que cubre la región acrosomica de los espermatozoides. Únicamente los espermatozoides capacitados pueden pasar a través de la células de la corona radiada y experimentar la reacción acrosomica




***b. Reacción acrosomica:*** Tiene lugar después de la unión a la zona pelúcida, es inducida por proteínas de esta. La reacción finaliza con la liberación de enzimas necesarias para atravesar la zona pelúcida, como la acrosina y sustancias similares a la tripsina. La fecundación implica tres fases:

**Fase 1: Penetración en la corona radiada:** de los 200 a 300 millones de espermatozoides depositados en el tracto genital de la mujer, solo entre 300 y 500 llegan al sitio de fecundación. Se necesita únicamente uno de ellos para la fecundación y se considera que los demás ayudan al espermatozoide fecundante a atravesar las barreras que protegen al gameto femenino. El espermatozoide capacitado pasa libremente a través de las células de la corona radiada, aunque hay indicios, no muy claros, que sea ayudado por la enzima hialuronidasa del acosoma y enzimas de la mucosa tubarica.



**Fase 2: Penetraciòn de la zona pelùcida:** La zona pelúcida es una capa de glucoproteinas que rodea al ovocito y facilita y mantiene la unión del espermatozoide, e induce la reacción acrosomica. La reacción acrosomica y la unión del espermatozoide son mediadas por el ligando ZP3, una proteína de la zona pelúcida. La liberación de enzimas acrosomicas (acrosina, esterasa y neuraminidasa) permiten que el espermatozoide atraviese la zona pelúcida y de esta manera entre en contacto con la membrana plasmática del ovocito. La permeabilidad de la zona pelúcida se modifica cuando la cabeza del espermatozoide entra en contacto con la superficie del ovocito. Este contacto produce la liberación de enzimas lisosòmicas de los gránulos corticales que se encuentran junto a la membrana plasmática del ovocito. A su vez esas proteína llevan a una alteración de la propiedades de la zona pelúcida **(reacción de la zona)**, que impide la penetración de mas espermatozoides e inactiva los sitios receptores específicos de especie de los espermatozoides sobre la superficie de la zona pelúcida.



Tambien originan cambios en la membrana plasmatica que la hacen impermeable frente a los espermatozoides. Se han encontrado otros espermatozoides incluidos en la zona pelúcida, pero solo uno parece ser capaz de introducirse en el ovocito

**Fase 3: Fusión de las membranas celulares del ovocito y el espermatozoide:** La adhesión inicial del espermatozoide al ovocito es mediada en parte por la interacción de integrinas del ovocito y sus ligandos, desintegrinas con el espermatozoide. Después de la adhesión, se fusionan las membranas plasmáticas del espermatozoide y el ovocito. Como la membrana plasmática que cubre el capuchón acrosomico ha desaparecido durante la reacción acrosomica, la fusión ocurre entre la membrana del ovocito y la membrana que cubre la región posterior de la cabeza del espermatozoide. En el ser humano, tanto la cabeza como la cola del espermatozoide penetran en el citoplasma del

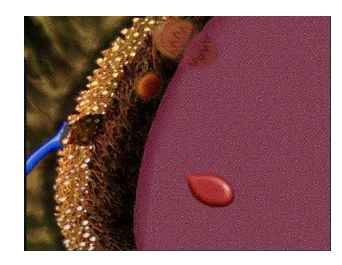


ovocito, pro la membrana plasmática queda sobre la superficie del ovocito.

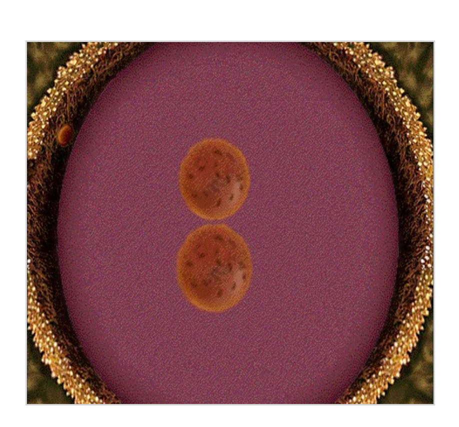
Tan pronto como el espermatozoide penetra el ovocito, este respondede tres maneras diferentes:

***1. Reacciones corticales y de zona.*** Como secuencia de liberación de gránulos corticales del ovocito que contiene enzimas lisosòmicas: a) la membrana del ovocito se torna impenetrable para otros espermatozoides, y b) se modifica la estructura y la composición de la zona pelúcida para impedir la unión y penetración del espermatozoide. De tal modo, esta reacción impide la Poliespermia (penetración de mas de un espermatozoide dentro del ovocito)

***2. Reanudación de la segunda división meiòtica.*** Inmediatamente después del ingreso del espermatozoide, el ovocito completa su segunda división meiòtica. Una de las células hijas casi no recibe citoplasma y se denomina segundo cuerpo polar; la otra célula hija es el ovocito definitivo. Sus cromosomas (22 mas X) se disponen en un núcleo vesicular denominado pronùcleo femenino.



***3. Activación metabólica de la célula huevo o cigoto.*** El factor activador probablemente sea transportado por el espermatozoide. Puede considerarse que la activación que sigue a la fusión comprende los fenómenos celulares y moleculares iniciales relacionados con la embriogénesis temprana.





El espermatozoide, entre tanto, avanza hasta quedar muy próximo al pronùcleo femenino. El núcleo se hincha y se forma el pronucleo masculino, mientras que la cola del espermatozoide se desprende y degenera. Desde el punto de vista morfológico, los pronùcleo masculinos y femeninos son indistinguibles y finalmente establecen un contacto íntimo y pierden sus envolturas nucleares. Durante el crecimiento de los pronùcleo masculino y femeninos (ambos haploides), cada núcleo debe replicar su ADN. En caso contrario, cada célula del cigoto en periodo **bicelular** tendría la mitad de la cantidad normal de ADN. Inmediatamente después de síntesis de ADN, los cromosomas se exponen en el uso u se preparan para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 paternos (dobles) se escienden longitudinalmente en el centromero y las cromatidas hermanas se desplazan hacia polos opuestos, de manera que cada célula recibe el numero diploide normal de cromosomas y la cantidad normal de ADN.

Mientras las cromatidas hermanas se desplazan hacia el polo opuesto, aparece un profundo surco en la superficie de la célula que gradualmente divide al citoplasma en dos partes.

Los resultados principales de la fecundación son:

ü ***Restablecimiento del número diploide de cromosomas***, la mitad procedente del padre y la mitad de la madre. En consecuencia, el cigoto tiene una nueva combinación de cromosomas diferente de la de ambos progenitores

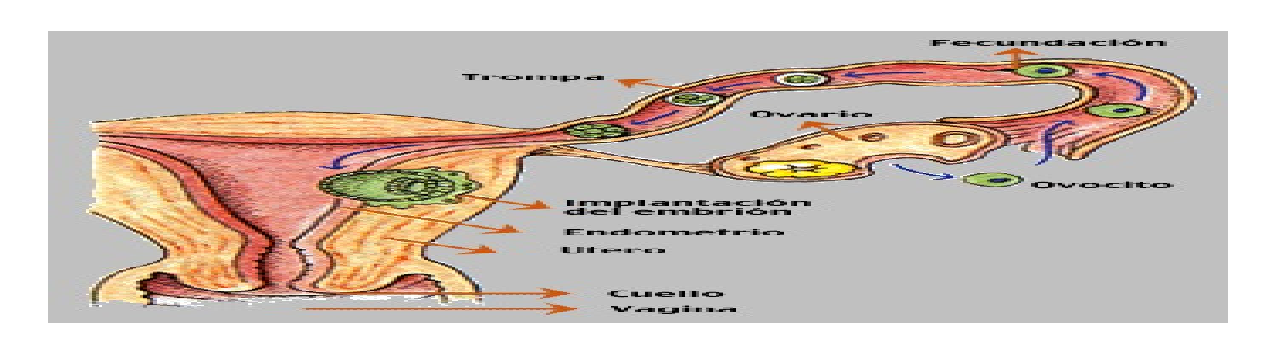
ü ***Determinación del sexo del nuevo individuo.*** Un ***espermatozoide X*** produciría un embrión femenino (XX) y un ***espermatozoide Y*** originara un embrión masculino (XY). En consecuencia el sexo cromosómico del embrión queda determinado en el momento de la fecundación

ü C***omienzó de la segmentación.*** Si no se produce la fecundación, el ovocito suele degenerar al cabo de 24 horas después de la ovulación

***Infertilidad:*** es un problema que se presenta en el 15 a 30% de las parejas. La infertilidad en el hombre puede deberse a un numero insuficiente de espermatozoides, a su escaza movilidad o a ambas causas. En condiciones normales el volumen de semen eyaculado es de tres a cuatro ml., y contiene alrededor de 100 millones de espermatozoides por ml. En general, son fértiles los hombre que tienen 20 millones de espermatozoides por ml., o 50 millones de espermatozoides en el eyaculado normal. La infertilidad en la mujer puede obedecer a varias causas como obstrucción de las trompas uterinas (que por lo común se debe a enfermedad inflamatoria pélvica), moco cervical hostil, inmunidad a los espermatozoides, falta de ovulación y otros.

## SEGMENTACION

Cuando el cigoto ha llegado al periodo bicelular experimentan una serie de divisiones mitóticas que producen un incremento del número de células. Estas células. Que se tornan más pequeñas con cada división de segmentación, se denominas blastómeros, y hasta la etapa de 8 células están agrupados de una manera. Sin embargo después de la tercera segmentación, el contacto de los blastómeros entre si es máximo y forman una esfera compacta de células que se mantienen juntas por medio de uniones estrechas. Este proceso, denominado compactación separa las células internas, que se comunican francamente entre si por uniones en nexo o hendidura, de las células externas, alrededor de tres días después de la fecundación las células del embrión compactado vuelven a dividirse para formar una mórula (mora) de 16 células. Los elementos centrales de la mórula constituyen la masa celular interna y la capa circundante forma la masa celular externa. ***La masa celular interna*** origina los tejidos del embrión propiamente dicho y ***la masa celular externa*** da lugar al trofoblasto, que mas adelante contribuiría a formar la placenta.




## FORMACION DEL BLASTOCISTO

Aproximadamente en el momento en que la mórula entra en la cavidad uterina, comienza a introducirse líquido por la zona pelúcida en los espacios intercelulares de la masa celular interna. Poco a poco los espacios intercelulares confluyen y, por ultimo se forma una cavidad única denominada blastocele. En esta etapa, el embrión recibe el nombre de ***blastocisto.*** Las células de la masa celular interna, en esta fase llamado ***embrioblasto***, están situados en un polo y las de la masa celular externa o trofoblasto, se aplanan y forman la pared epitelial del blastocisto. La zona pelúcida ha desaparecido y permite que comience la implantación. En el ser humano las células trofoblàsticas sobre el polo del embrioblasto comienzan a introducirse entre las células epiteliales de la mucosa uterina alrededor del sexto día. Estudios recientes sugieren que la L–selectina en las células del trofoblasto y sus receptores de hidratos de carbono en el epitelio uterino actúan de mediadores en la adhesión inicial del blastocisto al útero.



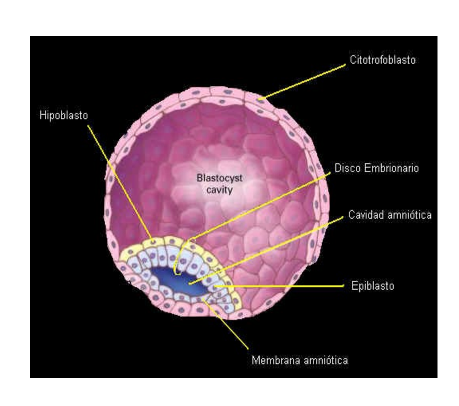
Fertilized oocyte (egg)



Las selectinas son proteínas que unen hidratos de carbono y participan en interacciones entre leucocitos y células endoteliales que le permiten al leucocito ser "capturado" del torrente sanguíneo. Actualmente se propone un mecanismo similar para la "captura" del blastocisto de la cavidad uterina por el epitelio del útero. Después de la captura por las selectinas en la adhesión y la invasión por el trofoblasto, intervienen integrinas, expresadas por el trofoblasto, y moléculas de la matriz extracelular como la laminina y fibronectina.



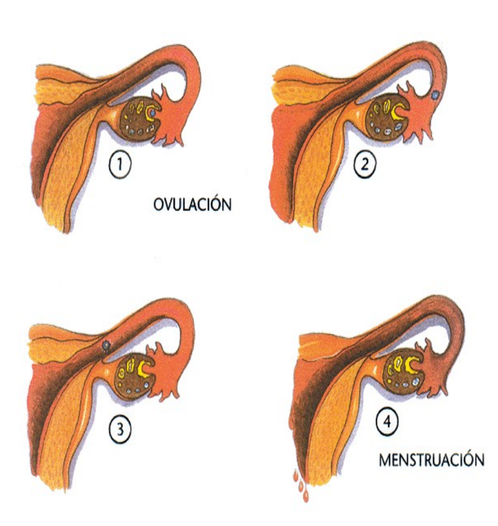
Los receptores de integrina para la laminina promueve la adhesión, mientras que los de fibronectina estimulan la migración. Estas moléculas también interactúa a los largo de patrones de transducción de señales para regular la diferenciación del trofoblasto, de manera tal que la implantación es el resultado de la acción conjunta trofoblàstica y endometrial. De ahí que al terminar la primera semana del desarrollo el cigoto humano ha pasado por las etapas de mórula y blastocisto y ha comenzado su implantación en la mucosa uterina.



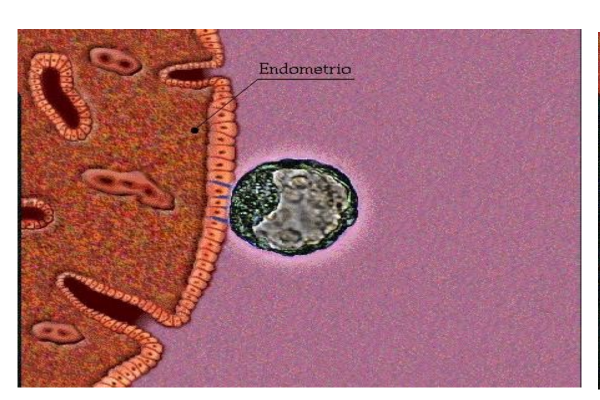

## UTERO EN LA ETAPA DE IMPLANTACION

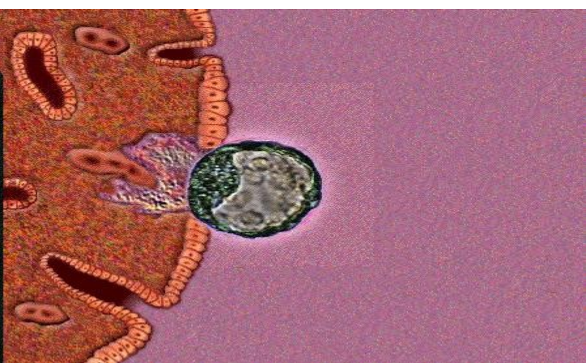
La pared del útero esta formada por tres capas: ***a) el endometrio o mucosa***, que reviste el interior de la pared; ***b) el miometrio***, una capa gruesa de musculo liso, y ***c) el perimetrio,*** el revestimiento peritoneal que cubre la porción externa de la pared. Desde la pubertad (11 a 13 años) hasta la menopausia (45 a 50 años), el endometrio experimenta cambios en un ciclo de 28 días, aproximadamente bajo el control hormonal del ovario. Durante este ciclo menstrual, el endometrio pasa por tres periodos: ***la fase folicular o proliferativa, la fase secretora, progestacional o luteinicas y la fase menstrual***. **La fase proliferativa** comienza al término de la fase menstrual, esta bajo la influencia de los estrógenos y es paralela al crecimiento de los folículos ováricos. **La fase secretora** se inicia alrededor de dos a tres días después de la ovulación en respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Si no se produce la fecundación se inicia el desprendimiento del endometrio (capas compacta y esponjosa), lo cual señala el inicio de la fase menstrual. Cuando se produce la fecundación, el endometrio colabora con la implantación del embrión y contribuye a la formación de la placenta.

En el momento de la implantación la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora o luteìnica, durante la cual las glándulas uterinas y las arterias se haces tortuosas y el tejido se torna congestivo. En consecuencia, en el endometrio se identifican tres capas: ***una capa compacta superficial, una capa esponjosa intermedia y una capa basal delgada***. En condiciones normales, blastocisto humano se implanta en el endometrio en la pared posterior o anterior del cuerpo del útero, donde se fija entre los orificios de las glándulas endometriales.



Si el ovocito no es fecundado, las vénulas y los espacios sinusoidales se llenan gradualmente de células sanguíneas y se observan una diapédesis sanguínea profusa hacia los tejidos. Cuando comienza la **fase menstrual**, la sangre escapa de las arterias superficiales y se desprenden pequeños fragmentos de estroma y de glándulas endometriales. Durante los tres o cuatro días siguientes las capas compacta y esponjosa son expulsadas del útero y solo se mantiene la capa basal del endometrio. Esta capa esta irrigada por sus propias arterias, las arterias basales, y funciona como capa regenerativa para la reconstrucción de las glándulas y las arterias en la fase proliferativa.



## Bibliografía y Webgrafía:

*Clark, E. Embriologia Humana de Patten, Fundamentos del desarrollo clínico.Editorial El Ateneo*

*Langman, J. Embriologia Médica. Editorial médica Panamerica 9ª Edición.*
*Langman, **J.** Embriologia Médica. Editorial médica Panamericana 10ª Edición.*
*Moore, P. Embriologia Clinica. Editorial ELSEVIER 7ª Edición*
*www.sexoconseil.com/es/sexualidad/embarazo-ciclo.html*
*www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina/ClaseCicloMenstrualCRomero.pdf*
*www.procrear.com.pe/conociendo.htm*
*www.doctorperu.com/articulo-484-ciclo-menstrual-afecta-al-comportamiento.php*